

## T2.56 芳香烃受体在环境毒理学研究中的新认识

朱从会, 赵 斌

(中科院生态环境研究中心环境化学与生态毒理国家重点实验室, 北京 100085)

**摘要:** 芳香烃受体(AhR)及其所介导的下游信号通路在二恶英类及其他各种芳香烃物质的体内代谢、生物毒性或生理活性效应等方面发挥着重要作用。其经典的作用机制为各种配体与 AhR 结合, 激活后者并使其得以进入细胞核, 进而与芳香烃核转移蛋白(ARNT)结合, AhR-ARNT 二聚体能作为一种重要的转录因子, 特异性结合到靶基因上游调控区域的二恶英响应元件(DRE)上, 并进一步通过直接或间接的作用在基因或蛋白水平上影响多种靶基因的转录和表达。芳香烃受体配体与其他信号通路(如雌激素受体、炎症相关信号通路)交互作用的研究进一步提示 AhR 所介导的许多潜在的生理效应还尚未被揭示。过去对于二恶英类物质的研究大多集中于对生物体免疫抑制、免疫器官组织毒性病理学等毒性效应研究, 近年来发现, TCDD 的低剂量暴露条件下则可以通过 AhR 在免疫调节过程中发挥着重要作用, 事实上, TCDD 已经成为目前研究 AhR 激活介导的免疫调节效应的重要工具。目前认为这种调节效应主要是通过直接或间接地对辅助性 T 细胞(CD4<sup>+</sup> T 细胞)特别是调节性 T 细胞(Treg)的调控得以实现。然而目前人们尚无有效的方法来权衡低剂量 TCDD 暴露之后所表现出的对效应 T 细胞毒性效应和对 Treg 细胞的诱导效应, 也就是说 TCDD 本身作为一种外源性毒物的属性注定不可能使其成为一种良药。值得注意的是, 已经有研究表明机体中存在一些 AhR 的内源性配体, 并且这类配体激活的 AhR 在维持机体正常的生理功能特别是免疫功能方面发挥着重要作用, 尽管这种调控效应通常也会表现为配体依赖性的特征。考虑到 AhR 的配体在环境、食品、商业制品等中的广泛存在, 显然 AhR 新功能发现对于我们进一步认识环境化学物影响机体免疫应答、免疫系统发育、免疫紊乱等生理或病理过程提供了新的研究思路。目前, 我们实验室也正在从事一些 AhR 介导的 TCDD 为代表的二恶英类物质的免疫靶细胞毒性与免疫调节效应机制方面的研究, 期望通过研究确定 TCDD 毒性潜在的靶免疫细胞, 并期待着能对 TCDD 所表现出的免疫细胞之间的调控效应的潜在机制作出探究。综上所述, 得益于对典型环境污染物 TCDD 的研究, 人们对 AhR 的生理功能有了更为深刻的认识, 对内源性及外源性环境化学物作为 AhR 配体所介导的不同生理调节功能, 特别是免疫调节效应方面研究的深入, 让我们越来越多的毒理学人认识到 AhR 的功能绝不局限于其介导的生物毒性效应, AhR 在调节免疫应答、自主免疫性疾病发生发展等过程中的作用正逐渐受到人们的重视, 并使其有望成为免疫相关疾病预防和治疗药物研发的一个新靶点。

**关键词:** 芳香烃受体; 环境毒理学

E-mail: zchnw@126.com; binzhao@rcees.ac.cn

## T2.57 pH 和温度对丁硫克百威水解速率的影响

邹品田, 邵书念, 陈 珊, 李 双

(苏州西山中科药物研究开发有限公司, 江苏 苏州 215104)

**摘要:** **目的** 鉴定丁硫克百威的水解产物, 研究温度和 pH 对其水解的影响, 并推测可能的降解途径和机理。**方法** 丁硫克百威 1mg/mL、克百威 99.8%。在不同 pH 值(5, 7 和 9)和温度(25°C, 37°C, 50°C)下, 经过不同的反应时间, 利用 Waters TQ MS 液质联用仪鉴定水解产物。利用 Waters Acquity H-Class 超高效液相色谱对丁硫克百威和主要产物克百威进行浓度分析, 并利用一级动力学方程  $C_t = C_0 e^{-kt}$  计算水解速率常数  $K$  及半衰期  $T_{1/2}$ (h)。**结果** 对丁硫克百威水解产物进行一级质谱扫描, 得到各主要产物的准分子离子峰(丁硫克百威和克百威为  $[M + H]^+$  峰, 克百威酚为  $[M + Na]^+$  峰)。由动力学方程拟合计算得 25°C 时 pH 为 5, 7 和 9 的水解速率常数  $K$  分别为 0.1414, 0.0030 和 0.0007, 半衰期  $T_{1/2}$  分别为 4.90, 231.47